

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique d'ophtalmologie

Clinique d'obstétrique et de gynécologie

Directeur de thèse: Dr D. KLEIN, chargé de cours

Institut de Génétique médicale

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. A. FRANCESCHETTI

Prof. H. de WATTEVILLE

**Relations des malformations congénitales avec
l'âge parental et l'ordre de naissance
et répartition du sexe des enfants atteints**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Henry WERTHEIMER

des

Etats-Unis

Thèse No 2449

GENÈVE

Editions Médecine et Hygiène

1957



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552321_0005

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique d'ophtalmologie

Clinique d'obstétrique et de gynécologie

Directeur de thèse : Dr D. KLEIN, chargé de cours

Institut de Génétique médicale

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. A. FRANCESCHETTI

Prof. H. de WATTEVILLE

**Relations des malformations congénitales avec
l'âge parental et l'ordre de naissance
et répartition du sexe des enfants atteints**

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

Henry WERTHEIMER

des

Etats-Unis

Thèse No 2449

GENÈVE

Editions Médecine et Hygiène

1957



La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur A. Franceschetti, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 17 décembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2449^{bis}

Tiré à part du « Journal de Génétique humaine », vol. 6, p. 49 - 63, 1957

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude au Professeur A. Franceschetti, qui a bien voulu accepter la présidence de cette thèse.

Notre vive reconnaissance va au Dr D. Klein, chargé de cours à l'Université, pour l'aide précieuse qu'il nous a accordée dans l'élaboration de ce travail.

Nos remerciements s'adressent également au Professeur A. Linder (Laboratoire de Statistique mathématique de l'Université de Genève) pour tous les conseils qu'il a bien voulu nous donner tout au long de nos recherches, ainsi qu'au Professeur H. de Watteville (Clinique d'obstétrique et de gynécologie) pour son accueil bienveillant dans sa clinique.

A MES PARENTS

A MA FEMME

Institut de Génétique médicale (Dr D. Klein)
de la Clinique ophtalmologique (Prof. A. Franceschetti),
Clinique obstétricale (Prof. H. de Watteville) et
Laboratoire de Statistique mathématique (Prof. A. Linder) de l'Université de Genève.

RELATIONS DES MALFORMATIONS CONGÉNITALES AVEC L'ÂGE PARENTAL ET L'ORDRE DE NAISSANCE ET RÉPARTITION DU SEXE DES ENFANTS ATTEINTS

par Henry WERTHEIMER

INTRODUCTION

DÉPUIS qu'il a été découvert que les malformations congénitales peuvent être causées par une infection maternelle pendant la grossesse, telle que la rubéole et la toxoplasmose, ou résulter de traitements aux rayons X et d'irradiations atomiques, l'intérêt porté à leur fréquence et à leur étiologie s'est accru considérablement au cours des dix dernières années. C'est pourquoi ce problème n'est plus d'ordre génétique seulement, mais d'une importance médicale primordiale. Avec l'évolution économique et sociale de l'ère moderne, l'époque du mariage et de la reproduction s'est déplacée quelque peu vers une période plus tardive de la vie. C'est ainsi que le problème de l'âge parental et de l'ordre de naissance en relation avec l'apparition de certaines malformations du nouveau-né revêt un intérêt pratique. Le présent travail a pour objet d'étudier l'incidence de quelques malformations observées à Genève dans les vingt dernières années et de comparer l'âge des parents aussi bien que l'ordre de naissance des enfants atteints avec les mêmes caractéristiques recueillies dans un groupe d'enfants normaux pris au hasard dans la même région, pendant la même période et dans des conditions identiques.

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Les cas cités dans cette étude ont été relevés dans les registres de la Maternité de l'Hôpital cantonal de Genève. La période de vingt ans prise en considération s'étend du 1^{er} janvier 1936 au 31 décembre 1955. Le registre des naissances de la Maternité a été consulté pour les malformations suivantes: anencéphalie, hydrocéphalie, spina bifida, mongolisme, achondroplasie, polydactylie, syndactylie, gueule-de-loup, bec-de-lièvre et quelques défauts des extrémités. La plupart des enfants mort-nés ou décédés peu après la naissance ont été autopsiés en vue de vérifier le diagnostic clinique.

D'ailleurs, les anomalies sélectionnées pour ce travail sont de celles qu'un simple examen permet aisément de reconnaître. Dans le cas de plusieurs malformations coexistantes, seul le défaut le plus grave est entré en ligne de compte pour la classification.

L'anamnèse établie par la Maternité nous a fourni pour chaque cas l'ordre de naissance, l'âge de la mère et parfois aussi l'âge du père au moment de la naissance de l'enfant, ainsi que le sexe de ce dernier. Mais pour la majorité des cas, l'âge du père a dû être recherché à l'Hôtel de ville de Genève, au Bureau du Contrôle de l'Habitant.

Nous avons établi l'âge moyen des mères et des pères au moment de la naissance et la moyenne du rang de naissance pour les différents types de malformations étudiées ici et pour un groupe témoin pris au hasard dans le même établissement et pendant la même période. Nous avons déterminé les erreurs moyennes et calculé si les différences des résultats dans les deux groupes étaient significatives. Nous avons également établi une liste des malformations par rapport au sexe des atteints.

Quant à la nomenclature, précisons que le terme « congénital » est utilisé uniquement dans le sens de MURPHY (1947), c'est-à-dire « présent à la naissance », à l'exclusion de toute autre signification.

RÉSULTATS

Le nombre total des naissances à la Maternité de l'Hôpital cantonal de Genève, pour la période allant du 1^{er} janvier 1936 au 31 décembre 1955, s'élève à 27732.

Parmi celles-ci, 204 enfants sont porteurs d'une anomalie rentrant dans l'une des catégories de malformations mentionnées plus haut, ce qui représente 0,74 % du nombre total des naissances durant cette période. L'âge de la mère et le rang de naissance de l'enfant sont connus pour tous les 204 cas, tandis que dans 52 cas l'âge du père n'a pas pu être déterminé, soit qu'ils n'ont pas été trouvés au bureau d'enregistrement des habitants, soit que la mère, non mariée, avait omis de donner des renseignements quant à la paternité de l'enfant. Au tableau 1 figure la répartition par sexe de 194 des enfants.

Nous avons choisi au hasard 286 cas d'enfants normaux comme groupe témoin*. L'âge moyen des pères pour ce groupe est de 30,8 ans, celui des mères de 28,2. L'ordre de naissance pour le groupe des enfants normaux est en moyenne de 1,76. Sur 270 naissances d'enfants normaux, 136 étaient de sexe masculin et 134 de sexe féminin.

*) Afin d'être absolument sûr que ce groupe témoin serait composé d'un matériel non sélectionné, nous avons établi cette liste d'enfants normaux selon une table de chiffres arrangés d'après le hasard (« random numbers »); voir A. Linder: « Planen und Auswerten von Versuchen », Bâle, Birkhäuser, 1953, pp. 177-181.

Tableau I — Relations de diverses malformations congénitales avec l'âge parental et l'ordre de naissance et répartition du sexe des enfants atteints.

	Groupe témoin	Anencéphalie	Spina bifida	Hydrocéphalie	Mongolisme	Achondroplasie	Polydactylie	Syndactylie	Bec-de-lièvre	Gueule-de-loup	Autres malformations ¹⁾	Total
AGE DU PÈRE												
	Nombre de cas	18	24	16	18	3	20	17	12	11	13	152
	Âge moyen	31,2	31,7	30,1	35,6	35,3	30,7	32,1	31,7	34,5	29,7	31,9
	Ecart a. groupe témoin	+ 0,4	+ 0,9	- 0,7	+ 4,8	+ 4,5	- 0,1	+ 1,3	+ 0,9	+ 3,7	- 1,1	+ 1,1
	Déviati on standard t (test de Student)	0,079 0,268	6,142 0,683	5,950 0,455	6,163 3,180*	5,983 1,294	6,015 0,071	5,903 0,876	6,018 0,505	6,108 1,962	5,951 0,648	6,321 1,660
AGE DE LA MÈRE												
	Nombre de cas	21	39	24	25	4	22	19	17	20	13	204
	Âge moyen	26,1	29,4	28,5	31,2	33,8	28,4	28,9	30,4	30,0	26,6	29,1
	Ecart a. groupe témoin	- 2,1	+ 1,2	+ 0,3	+ 3,0	+ 5,6	+ 0,2	+ 0,7	+ 2,2	+ 1,8	- 1,6	+ 0,9
	Déviati on standard t (test de Student)	5,577 1,665	5,640 1,246	5,504 0,256	5,684 2,533*	5,567 1,999*	5,557 0,162	5,559 0,532	5,640 1,568	5,503 1,414	5,567 1,014	5,758 1,705
ORDRE DE NAISSANCE												
	Nombre de cas	21	39	24	25	4	22	19	17	20	13	204
	Moyenne	1,29	2,26	1,58	2,00	4,00	1,73	1,63	2,29	2,05	1,15	1,88
	Ecart a. groupe témoin	- 0,47	+ 0,50	- 0,29	+ 0,24	+ 2,24	- 0,03	- 0,13	+ 0,53	+ 0,29	- 0,51	+ 0,12
	Déviati on standard t (test de Student)	1,133 1,834	1,228 2,397*	1,141 1,196	1,188 0,968	1,062 3,611*	1,149 0,118	1,168 0,470	1,177 1,803	1,161 1,080	1,144 1,572	1,236 1,058
RÉPARTITION DU SEXE												
	♂	5	18	15	12	2	15	8	10	15	7	107
	♀	14	20	8	12	2	6	9	7	5	4	134

1) Micromélie, amélie, hémimélie, ectrodactylie. *) Valeur significative.

Pour le nombre total des cas de malformations, l'âge moyen des pères est augmenté de 1,1 an, celui des mères de 0,9 an et la valeur moyenne de l'ordre de naissance dépasse de 0,12 les moyennes du groupe témoin. Le tableau 1 donne une liste détaillée de ces valeurs.

On relève un accroissement de l'âge moyen du père dans le mongolisme, l'hydrocéphalie, l'achondroplasie, la syndactylie, le bec-de-lièvre, la gueule-de-loup et, à un degré moindre, dans l'anencéphalie. Une augmentation similaire apparaît dans l'âge moyen de la mère pour le spina bifida, le mongolisme, l'hydrocéphalie, l'achondroplasie, la syndactylie, le bec-de-lièvre et la gueule-de-loup. Le rang de naissance est augmenté dans le spina bifida, le mongolisme, l'achondroplasie, le bec-de-lièvre et la gueule-de-loup. En d'autres termes, dans l'achondroplasie, le mongolisme, le bec-de-lièvre et la gueule-de-loup, l'âge moyen des deux parents est augmenté et l'ordre de naissance moyen, dévié vers les cadets.

Dans la catégorie des diverses malformations des extrémités — micromélie, amélie, hémimélie, ectrodactylie — l'âge des deux parents et l'ordre de naissance sont inférieurs à la moyenne du groupe témoin, tandis que dans l'anencéphalie, seul l'âge moyen de la mère et l'ordre de naissance sont diminués.

Du point de vue sexe, l'anencéphalie montre une incidence accrue chez les filles (70 %), alors que l'hydrocéphalie, la polydactylie et le bec-de-lièvre se manifestent plus fréquemment chez les garçons (65, 70 et 60 % respectivement).

DISCUSSION

a) Généralités.

En 1939, PENROSE avait attiré l'attention sur le rôle étiologique de facteurs tels que l'âge maternel et le rang de naissance. Depuis là, il a paru important de connaître aussi bien l'âge du père et de la mère que l'ordre de naissance pour étudier les relations que les malformations pourraient avoir avec les mutations, les modifications physiologiques des tissus maternels et les facteurs du milieu ambiant. C'est en gardant à l'esprit la signification de ces notions que nous avons rassemblé les indications ci-dessus en vue de jeter quelque lumière sur ce problème. Mais nous ne prétendons pas avoir réussi à séparer en quelque sorte les facteurs péristatistiques des facteurs héréditaires impliqués dans la genèse des malformations qui nous intéressent ici.

MALL a déjà reconnu en 1908 l'interdépendance des facteurs héréditaires contenus dans le plasma germinatif et des conditions extérieures qui agissent sur cette substance et en influencent le développement. La possibilité d'une

telle interdépendance soulève le problème de savoir, d'une part, si certaines malformations, telles que celles que nous étudions dans ce travail, résultent de facteurs appartenant au patrimoine héréditaire, d'autre part si certaines anomalies seraient dues à l'influence du milieu ambiant agissant sur l'œuf fécondé, ou encore si la combinaison de plusieurs de ces causes serait à l'origine des malformations.

Les expériences menées sur des œufs fécondés de Vertébrés inférieurs en les soumettant à divers agents (thermiques, mécaniques, toxiques, etc.) ou en soumettant des animaux de laboratoire prégnants à des carences ou à une anoxémie, ne peuvent être invoquées qu'avec de grandes réserves pour le problème de la genèse des malformations humaines.

En 1941, GREGG a envisagé la rubéole maternelle durant la grossesse comme cause de malformations congénitales. De même, le rôle étiologique de la toxoplasmose a passionné les médecins tout au long des dix dernières années (voir BAMATTER, 1949 et 1952). L'effet des irradiations pelviennes sur le développement du fœtus humain a été étudié dans plusieurs pays. Un grand nombre d'exemples de malformations congénitales déterminées par des facteurs exogènes ont été rassemblés par MURPHY en 1947. D'autres auteurs, comme GREBE (1953), ont signalé une incidence accrue des troubles congénitaux du développement durant les années de guerre et d'après guerre par sous-alimentation des femmes enceintes, alors que, durant la même période, dans d'autres pays où le niveau de vie avait également baissé, le nombre des naissances défectueuses avait diminué.

On ne peut mettre en évidence que de façon indirecte le rôle des facteurs génétiques dans l'étiologie de certaines malformations congénitales chez l'homme. Dans les recherches expérimentales comme celles menées sur un type d'hydrocéphalie chez la souris (GRÜNEBERG, 1943), les modifications d'un seul gène constituent des facteurs déterminants. Ces conditions se rapprochent beaucoup de celles que l'on rencontre chez l'homme. Mais pour un grand nombre d'autres défauts congénitaux, toutes les recherches pour retrouver des proportions mendéliennes bien définies ont échoué (BÖÖK, 1956).

Les modifications spontanées des gènes, les irradiations de sources naturelles et les agents mutagènes chimiques doivent être considérés comme principalement responsables des mutations (PENROSE, 1955). La première cause mentionnée mérite une attention toute spéciale. En discutant des rapports existant entre les mutations spontanées et l'âge des parents, PENROSE (1957) cite plusieurs expériences faites sur des semences. Ces recherches ont révélé que le nombre des mutations variait en fonction de l'espace de temps pendant lequel on conservait ces semences avant de les faire germer. Une hypothèse semblable a été émise pour l'achondroplasie (WEINBERG, 1912): les cellules germinatives des parents se seraient détériorées avec l'âge. Or ceci, traduit en langage moderne, signifie, d'après PENROSE

(1957), que plus la génération est longue, plus la probabilité augmente pour qu'une mutation se produise dans les cellules germinatives. La fréquence des malformations qui sont la conséquence de mutations spontanées s'élèverait donc avec l'âge plus avancé des parents. En appliquant cette théorie aux lignées séminale (mâle) et ovulaire (femelle), il s'ensuit que les mutations spontanées doivent constituer un facteur plus important pour la lignée mâle que pour la lignée femelle, puisque les divisions des spermatogonies sont plus nombreuses que celles des ovogonies (PENROSE, 1955). Ainsi, les malformations provoquées par des mutations spontanées devraient montrer une corrélation plus étroite avec l'âge élevé du père qu'avec celui de la mère. Et si l'on se trouve en présence d'un âge plus élevé de la mère en association avec une fréquence augmentée des malformations dans la progéniture, il faudrait envisager des modifications dans le cytoplasme de l'œuf ou des changements dans les tissus maternels altérant les prédispositions génétiques du fœtus.

MURPHY (1947) a insisté sur l'importance du rang de naissance par rapport au développement de certaines malformations, sans pouvoir pourtant en élucider le rôle. Une augmentation du nombre des malformations en fonction du rang de naissance pourrait être mise en relation avec une incompatibilité sérologique croissante, mécanisme analogue à celui qui, dans l'incompatibilité du facteur Rhésus, déclenche l'érythroblastose fœtale.

En ce qui concerne la répartition des sexes dans les malformations, MURPHY a écrit en 1947 que dans certaines difformités congénitales il avait noté la prédominance d'un sexe. De leur côté, MAC MAHON et coll. (1953) ont remarqué une prédilection nette de l'anencéphalie et, à un degré moindre, du spina bifida pour le sexe féminin. PENROSE (1951) a constaté que 85 % des cas d'anencéphalie sont du sexe féminin et a suggéré que cette malformation pourrait dépendre de modifications dans les chromosomes sexuels.

b) Résultats de notre enquête (tableaux II à IV).

Examinons maintenant les résultats de nos recherches basées sur le matériel recueilli à la Maternité de Genève.

Dans son étude de 1956/57, PENROSE divise les malformations congénitales en trois catégories, selon que l'augmentation de l'âge porte sur 1) le père, 2) le père et la mère ou 3) la mère.

1. Des malformations en fonction d'une *grande augmentation de l'âge du père* peuvent provenir, d'après notre discussion ci-dessus, de mutations géniques spontanées ou de modifications chromosomiques en relation avec les nombreuses divisions des cellules germinatives au cours de la spermatogénèse.

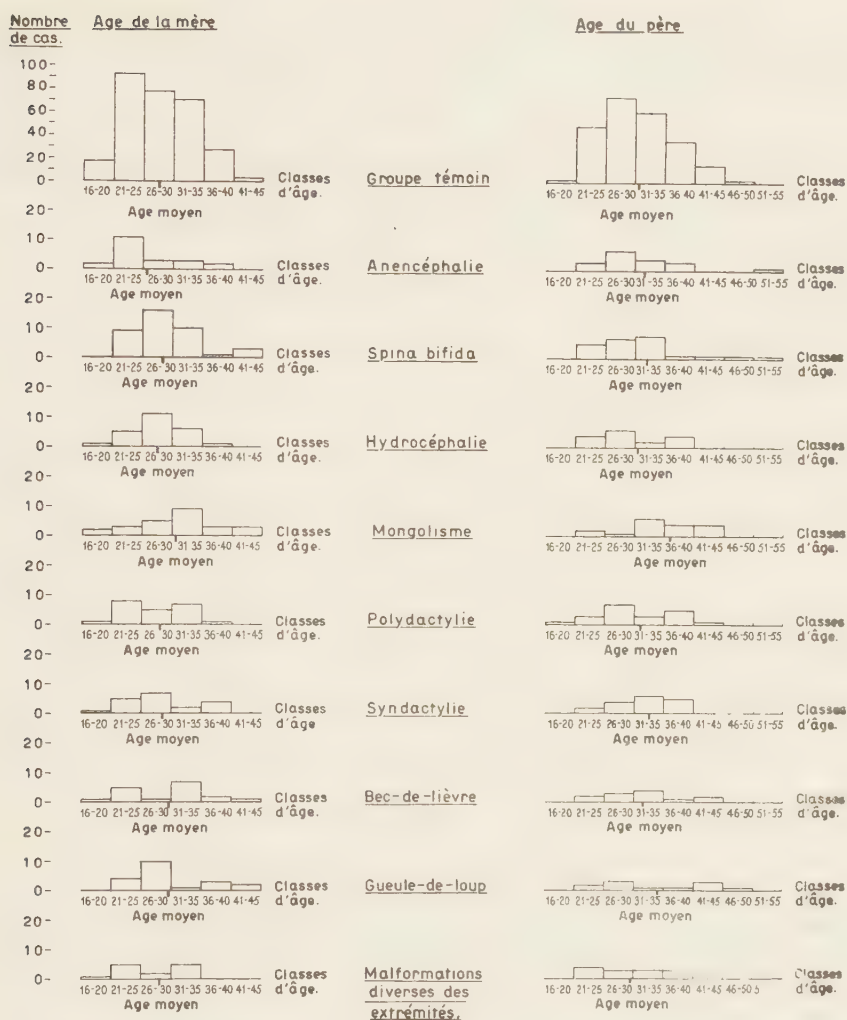


Tableau II.

Les malformations congénitales en relation avec l'âge du père et de la mère.
(D'après nos résultats.)



Tableau III.

*Les malformations congénitales en relation avec l'ordre de naissance.
(D'après nos résultats.)*

Tableau IV.

Relations de l'âge des parents et de la répartition du sexe avec les différentes malformations congénitales.

Malformations	Catégorie 1 Augmentation de l'âge du père	Catégorie 2 Légère augmentation de l'âge des deux parents	Catégorie 3 Augmentation de l'âge de la mère	Catégorie 4 Prédilection pour un sexe	Catégorie 5 Pas de relation avec l'âge parental
Anencéphalie				+	+
Spina bifida		+			
Hydrocéphalie		+			
Mongolisme	+	+			
Achondroplasie		+			
Polydactylie		+		+	+
Syndactylie		+			
Bec-de-lièvre		+	+	+	
Gueule-de-loup	+	+			
Malformations diverses des extrémités				+	+

2. Des malformations en fonction d'une *légère augmentation de l'âge du père et de la mère* peuvent être produites par divers facteurs, comme par exemple l'incompatibilité antigénique qui augmente avec l'élévation de l'ordre de naissance.

3. Des malformations en fonction d'une *grande augmentation de l'âge de la mère* sont probablement provoquées aussi bien par des modifications du cytoplasme de l'œuf que par des altérations physiologiques des tissus maternels agissant sur la constitution génotypique du fœtus.

En outre, les résultats donnés par notre matériel rendent vraisemblables l'existence des deux catégories suivantes :

4. Une *prédilection marquée d'un sexe* dans l'incidence de certaines malformations, indiquant une pénétrance variable, influencée par le sexe, ou éventuellement des modifications dans les chromosomes sexuels.

5. *Aucune relation* des malformations ni avec l'âge des parents, ni avec l'ordre de naissance.

En examinant les résultats obtenus pour les cas d'*anencéphalie* enregistrés à la Maternité de Genève durant la période indiquée, on constate un abaissement de l'âge moyen de la mère et du rang de naissance avec un léger accroissement de l'âge moyen du père. On peut en déduire qu'il n'existe pas d'association appréciable avec l'âge des parents ou l'ordre de naissance (catégorie 5). RECORD et McKEOWN (1949) n'ont pas non plus réussi à trouver une association nette de l'*anencéphalie* avec l'âge des parents.

Il est apparu deux autres caractéristiques intéressantes dans les résultats de notre enquête. Tout d'abord, 15 des cas d'*anencéphalie* étaient des premiers-nés, ce qui expliquerait donc la moyenne basse du rang de naissance pour nos cas. Ensuite, la proportion des sexes parmi les enfants *anencéphales* a été de 14 filles pour 5 garçons. Bien que l'*anencéphalie* soit généralement considérée comme un trait dominant, BÖÖK et RAYNER (1950) sont d'avis que cette malformation se transmet parfois comme un caractère récessif. Les résultats de Genève, toutefois, tendent à confirmer PENROSE (1951), qui a établi un rapport entre la phénogénèse de cette anomalie et des modifications des chromosomes sexuels (catégorie 4).

Si nous considérons ensuite le *spina bifida*, nous relevons un accroissement significatif de la moyenne du rang de naissance et une élévation de la moyenne de l'âge parental, l'âge moyen de la mère étant légèrement plus élevé que celui du père. PENROSE (1955) note également une augmentation de l'âge moyen des parents, mais trouve en revanche une légère élévation de l'âge moyen du père par rapport à celui de la mère. Sur la base de ces constatations, on pourrait inclure le *spina bifida* dans la catégorie 2, en admettant une grande variabilité des facteurs responsables de la malformation.

Quant à l'*hydrocéphalie*, nos résultats mettent en évidence une augmentation moindre de l'âge des parents et un abaissement de l'ordre de naissance (catégorie 2). L'*hydrocéphalie* peut aussi bien être primaire que résulter de nombreuses affections secondaires et appartenir à la variété interne ou externe. C'est pourquoi il est arbitraire de procéder à une évaluation statistique et à un examen du mécanisme congénital de sa genèse. Il est cependant frappant de relever que l'*hydrocéphalie* affecte presque deux fois plus les garçons que les filles.

On a depuis longtemps établi le rôle de l'âge avancé de la mère par rapport au *mongolisme*. SCHULZ (1931) en Allemagne, ØSTER (1953) au Danemark et PENROSE (1955) en Angleterre, ont trouvé une nette augmentation de l'âge des parents, l'âge moyen de la mère étant plus élevé que celui du père. Dans le matériel de Genève, l'élévation de l'âge des parents est significative (catégorie 2), mais pas autant que chez les auteurs cités, et l'âge moyen du père marque une plus grande augmentation que celui de la mère (catégorie 1). La sensible augmentation de l'âge maternel signifie soit que des modifications ont éventuellement eu lieu dans le cytoplasme de l'œuf,

soit que des changements physiologiques ont altéré la constitution génotypique du fœtus (catégorie 3). Cependant, la nette augmentation de l'âge paternel, observée à Genève et dans les séries de SCHULZ, ØSTER et PENROSE, parlerait plutôt en faveur d'une mutation génique ou chromosomique spontanée en relation avec la division répétée des cellules germinatives mâles, favorisant la manifestation de la malformation (catégorie 1).

En 1912, WEINBERG a attribué la haute fréquence de l'*achondroplasie* chez les enfants derniers-nés à une mutation. Les quatre cas seulement enregistrés à Genève ne nous permettent aucune conclusion, mais il est à retenir que l'élévation de l'âge des parents (catégorie 2 ?) correspond aux résultats des autres travaux (MØRCH, 1941; KROOTH, 1952, et GREBE, 1955).

Pour la *polydactylie*, nous n'avons pu mettre en relief aucune association soit avec l'âge des parents (catégorie 5) soit avec l'ordre de naissance. Notre liste compte 15 garçons atteints pour 6 filles seulement, ce qui représente une différence significative. On pourrait envisager pour ce groupe une variabilité de pénétrance du gène influencée par le sexe (catégorie 4). Par contre, il semble exister un léger rapport entre la *syndactylie* et l'âge des deux parents (catégorie 2), mais non avec le rang de naissance.

Dans le groupe des *becs-de-lièvre*, l'âge des parents (catégorie 2) et l'ordre de naissance sont augmentés, principalement l'âge moyen de la mère (catégorie 3). Ceci semble indiquer des changements cytoplasmiques dans l'œuf et des modifications physiologiques éventuelles dans les tissus maternels. Dans le groupe des *gueules-de-loup*, on trouve également un accroissement de l'âge parental (catégorie 2) portant ici très fortement sur l'âge moyen du père (catégorie 1). D'ailleurs, le fait que sur 20 enfants atteints de cette anomalie 15 sont des garçons pourrait suggérer une variabilité de pénétrance dans les deux sexes ou des modifications des chromosomes sexuels (catégorie 4).

Quant au groupe des *malformations diverses des extrémités*, nous avons noté un âge moyen des parents et un rang de naissance plutôt bas (catégorie 5 ?). Parmi les enfants atteints, il semble y avoir une prévalence des garçons (catégorie 4 ?). L'hétérogénéité de ce groupe ne justifie pas une interprétation définitive des résultats.

CONCLUSIONS

L'analyse de notre matériel apporte une nouvelle contribution au problème des rapports existant entre certaines malformations congénitales et l'âge des parents, l'ordre de naissance et la répartition des sexes. La plupart de nos résultats concordent avec ceux des travaux antérieurs, tandis que d'autres diffèrent à divers points de vue. Bien que le nombre restreint de notre série

ne permette pas de conclusions définitives, nous avons tenté d'interpréter certains de nos résultats quant aux facteurs entrant éventuellement en ligne de compte dans la genèse de quelques malformations congénitales.

Il serait utile de procéder à de plus amples études dans d'autres maternités en vue d'aboutir à des conclusions plus sûres. Ajoutons encore que l'établissement de registres plus détaillés dans toutes les maternités, comprenant notamment l'âge du père, apporterait une grande aide à la réalisation de telles enquêtes.

RÉSUMÉ

Une enquête basée sur les registres de la Maternité de l'Hôpital cantonal de Genève, couvrant une période de vingt ans (1^{er} janvier 1936 au 31 décembre 1955), a été entreprise en vue de déterminer pour certaines malformations (anencéphalie, hydrocéphalie, spina bifida, mongolisme, achondroplasie, polydactylie, syndactylie, gueule-de-loup, bec-de-lièvre et autres) une relation éventuelle avec l'âge des parents et l'ordre de naissance. Sur un nombre de 27 732 naissances pendant la période indiquée, 204 enfants étaient porteurs d'une anomalie rentrant dans l'une des catégories mentionnées, ce qui représente 0,74 % du nombre total des naissances. Un nombre de 286 enfants normaux, nés durant la même période, choisis au hasard, a servi de groupe témoin. L'âge de la mère, le rang de naissance et le sexe de l'enfant étaient connus pour tous les 204 cas, tandis que dans 52 cas l'âge du père n'a pas pu être déterminé.

Pour l'*anencéphalie*, il n'a été trouvé aucune relation avec l'âge des parents. Par contre, on a noté dans cette catégorie un grand nombre de premières naissances et une prévalence des filles sur les enfants atteints.

Pour le *mongolisme*, l'augmentation de l'âge moyen des parents n'apparaît pas aussi marquée que dans les autres travaux et l'âge moyen des pères est plus élevé que celui des mères.

Pour le *spina bifida*, on observe une augmentation significative de l'ordre de naissance moyen, ainsi qu'une augmentation de l'âge parental moyen.

Pour l'*hydrocéphalie*, l'ordre de naissance était diminué et l'âge parental légèrement augmenté.

La répartition du sexe des enfants hydrocéphales a en outre révélé une prévalence des garçons par rapport aux filles dans la proportion de 2 : 1 environ.

Pour la *polydactylie*, il semble n'exister aucune relation avec l'âge parental ou l'ordre de naissance, mais on remarque que par rapport aux filles les garçons sont atteints dans la proportion de 2 : 1.

En ce qui concerne la *syndactylie*, seule une légère relation avec l'âge parental a été trouvée, et aucune avec l'ordre de naissance.

Pour le *bec-de-lièvre* est apparue une augmentation de l'âge moyen des deux parents, en particulier de la mère, ainsi qu'une élévation de l'ordre de naissance.

Dans la *gueule-de-loup*, l'âge des parents est également augmenté, mais cette fois-ci l'augmentation porte principalement sur l'âge du père. En outre, les garçons sont atteints dans la proportion de 3 : 1 par rapport aux filles.

L'auteur discute les mécanismes impliqués dans la genèse des malformations mentionnées, pour autant qu'ils dépendent de l'âge parental, de l'ordre de naissance et de la répartition des sexes.

SUMMARY

An investigation based on the records of the maternity clinic of the Cantonal Hospital of Geneva, Switzerland, covering a period of twenty years (January 1, 1936, to December 31, 1955), was undertaken with the object of determining a possible relation of the age of the parents and birth order with certain malformations (anencephaly, hydrocephaly, spina bifida, mongolism, achondroplasy, polydactyly, syndactyly, cleft palate and hare-lip and others). Among 27 732 births during the indicated period there were 204 newly borns with anomalies falling within the categories of malformations studied, which amount to 0,74% of the total number of births. 286 cases of birth of normal children have been chosen at random as a group of control for the same period. The age of the mother, the birth order and the sex of the child was known for all 204 cases, whereas the age of the fathers could not be determined for 52 cases.

For anencephaly no relation was found with the age of the parents. Conversely, the great frequency of first births and the prevalence of female newly borns was noted.

For mongolism the increase of the mean parental ages appears not as great as in other investigations and the mean ages of the fathers are more raised than those of the mothers.

For spina bifida a significant increase of the mean of the birth order and an increase of the mean parental age is observed.

For hydrocephaly there is apparently a lower birth order with a slight increase of parental age. There is a sex ratio of almost 2 to 1 of male infants born with hydrocephaly to female infants with the same malformation.

For polydactyly there does not seem to exist any relation to parental age and birth order, but one observes a sex ratio of 2 male infants as compared to 1 female infant affected.

As far as syndactyly is concerned there is only a slight association with parental ages with none for birth order noticeable.

For hare-lip there appears an increase of the mean age of both parents, particularly that of the mother, as well as an increase in the birth order.

For cleft palate, while the parental age is also raised, there is a great increase of the mean age of the father and a sex ratio of 3 to 1 for male infants as compared to female infants affected.

Some reflections as to the underlying mechanism involved in the genesis of the above malformations with regard to the possible dependence with parental age, birth order and sex distribution.

ZUSAMMENFASSUNG

Auf der Grundlage des Materials der Universitäts-Frauenklinik Genf, das sich auf den Zeitraum von zwanzig Jahren erstreckte (1. Januar 1936-31. Dezember 1955), unternahm der Verfasser eine Untersuchung mit dem Ziele, etwaige Beziehungen zwischen dem Auftreten gewisser Missbildungen (Anenzephalie, Hydrozephalie, Spina bifida, Mongolismus, Achondroplasie, Polydactylie, Syndactylie, Wolfsrachen, Hasenscharte u. a.) und dem Alter der Eltern sowie der Stellung der befallenen Kinder in der Geburtenreihe festzustellen. 204 Kinder von insgesamt 27 732 Geburten in der angegebenen Periode (0,74%) gehörten in eine der erwähnten Kategorien von Missbildungen. Als Vergleichsmaterial wurde eine auslesefreie Gruppe von 286 normalen Kindern, die in der gleichen Zeitspanne in der Klinik geboren wurden, gewählt. Bei allen 204 Fällen von Missbildungen war das Alter der Mutter sowie das Geschlecht des Kindes bekannt, während in 52 Fällen das Alter des Vaters nicht eruiert werden konnte.

Für die *Anenzephalie* ergab sich keinerlei Beziehung zu dem Alter der Eltern. Dagegen konnte in dieser Gruppe eine grosse Reihe von erstgeborenen Kindern sowie ein Ueberwiegen des weiblichen Geschlechts unter den Befallenen festgestellt werden.

Beim *Mongolismus* war die Zunahme des mittleren Lebensalters der Eltern nicht so ausgesprochen wie in den Arbeiten anderer Autoren; ausserdem erwies sich das mittlere Alter der Väter gegenüber dem der Mütter erhöht.

Bei der *Spina bifida* war die Stellung in der Geburtenreihe in signifikanter Weise erhöht, ebenso das mittlere Alter der Eltern.

Bei der *Hydrozephalie* war die Geburtennummer erniedrigt und das Alter der Eltern leicht erhöht. Auch war ein deutliches Vorherrschen der befallenen Knaben gegenüber den Mädchen (im Verhältnis von 2 : 1) festzustellen.

Bei der *Polydactylie* konnte keinerlei Beziehung zum Alter der Mutter oder Stellung in der Geburtenreihe angetroffen werden. Jedoch fand sich ein deutliches Ueberwiegen des Anteils der Knaben (im Verhältnis von 2 : 1).

Bei der *Syndactylie* war eine leichte Correlation zum elterlichen Alter, jedoch keine in bezug auf die Stellung in der Geburtenreihe vorhanden.

Für die *Hasenscharte* bemerkte man eine Erhöhung des mittleren Alters bei der Eltern, insbesondere der Mutter, sowie eine Erhöhung der Geburtennummer.

Beim *Wolfsrachen* war ebenfalls das Alter der Eltern erhöht, aber diesmal besonders das des Vaters. Ausserdem war das Geschlechtsverhältnis von befallenen Knaben zu Mädchen wie 3 : 1.

Der Verfasser geht sodann auf die Entstehungsweise der erwähnten Missbildungen ein, soweit hierfür Faktoren wie Abhängigkeit vom elterlichen Alter, Stellung in der Geburtenreihe sowie Geschlechtsverteilung in Betracht zu ziehen sind.

BIBLIOGRAPHIE

- BAMATTER, F.: a) Toxoplasmosis mit besonderer Berücksichtigung der Embryopathia toxoplasmotica. Ergebnisse Inn. Med. Neue Folg., 3, 652-828, Berlin, Springer-Verlag, 1952.
 b) Répercussion sur l'enfant des maladies infectieuses de la mère pendant la grossesse. Ann. paediatr. (Basel), Suppl. Bibl. paed. No 48, 1949.
- BÖÖK, J.A. et M. FRACCARO: Research on congenital Malformations. « Neonatal Studies », 5, No 2, 39-54, 1956. (Published by the International Children's Centre, Paris.)
- BÖÖK, J.A. et S. RAYNER: A clinical and genetical study of anencephaly. Am. J. hum. Genet., 2, 61-84, 1950.
- GREBE, H.: a) Alter der Mutter und kindliche Missbildung. Med. Klinik, 48, 297-301, 1953.
 b) Chondrodysplasie. Ed. Instituto Gregorio Mendel, Roma, 1955.
- GREGG, N. McA.: Congenital cataract following German measles in the mother. Tr. Ophthal. Soc. Australia, 3, 35-51, 1941.
- GRÜNEBERG, H.: Congenital hydrocephalus in the mouse, a case of spurious pleiotropism., J. Genet., 45, 1-21, 1943.
- KROOTH, R.S.: The aetiology of human malformations. Ph. D. thesis, University of London, 1952. Cité par Penrose, 1957.
- MACMAHON, B., F.T. PUGH et H. INGALLS: Anencephaly, spina bifida and hydrocephalus: incidence related to sex, race and season of birth and incidence in siblings. Brit. J. prev. soc. Med., 7, 211-219, 1953.
- MALL, F.P.: A study of the causes underlying the origin of human monsters. J. Morphol., 19, 3-368, 1908.
- MØRCH, E.T.: Chondrodystrophic dwarfs in Denmark. Munksgaard, Copenhagen, 1941.
- MURPHY, D.P.: Congenital Malformations: A study of parental characteristics with special reference to the reproductive process. Lippincott Co., London, 1947.
- ØSTER, J.: Mongolism. Danish Science Press Ltd., Copenhagen, 1953. Cité par Penrose, 1957.
- PENROSE, L.S.: a) Maternal age, order of birth and developmental abnormalities. J. ment. Sci., 85, 1141-1150, 1939. b) Heredity and environment in the causation of foetal malformation. The Practitioner, 166, 429-435, 1951. c) Parental age and mutation. Lancet, 2, 312-313, 1955. d) The mutational origin of hereditary eye diseases. Mod. Probl. Ophthal., 1, 501-511, S. Karger, Basel/New-York, 1957.
- RECORD, R.G. et Th. McKEOWN: Congenital malformations of the central nervous system. A survey of 930 cases. Brit. J. Soc. Med., 4, 183-219, 1949.
- SCHULZ, B.: Zur Genealogie des Mongolismus. Z. ges. Neurol. Psychiatr., 134, 269-324, 1931.
- WEINBERG, W.: Zur Vererbung des Zwergwuchses. Arch. Rassen- u. Gesellsch. Biol., 9, 710-717, 1912.

